

17.12.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年12月16日

出願番号
Application Number: 特願2003-417463
[ST. 10/C]: [JP2003-417463]

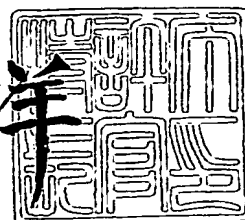
出願人
Applicant(s): 独立行政法人理化学研究所
エフアイシー・パンヤ・マネージメント・カンパニー・リミ
テッド

2005年 2月 3日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 03199
【提出日】 平成15年12月16日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
C07C229/26

【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所内
【氏名】 阿部 岳

【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所内
【氏名】 稲葉 玲子

【発明者】
【住所又は居所】 タイ国 1 0 1 1 0 バンコク ワッタナ ノースプラカノン
エカマエロード ソイエカマエ 4-7 0 エフアイシー・パン
ヤ・マネージメント・カンパニー・リミテッド内
【氏名】 藤原 豊

【特許出願人】
【識別番号】 503359821
【氏名又は名称】 独立行政法人理化学研究所
【代表者】 野依 良治

【特許出願人】
【住所又は居所】 タイ国 1 0 1 1 0 バンコク ワッタナ ノースプラカノン
エカマエロード ソイエカマエ 4-7 0
【氏名又は名称】 エフアイシー・パンヤ・マネージメント・カンパニー・リミテッ
ド
【代表者】 藤原 豊
【国籍】 タイ

【代理人】
【識別番号】 100086726
【弁理士】
【氏名又は名称】 森 浩之

【選任した代理人】
【識別番号】 100096231
【弁理士】
【氏名又は名称】 稲垣 清

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 016517
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、リジン及びグルタミンを含んで成ることを特徴とするグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。

【請求項 2】

各アミノ酸を、プロリン 4～30モル、アラニン 0.1～12モル、バリン 4～8モル、イソロイシン 3～9モル、リジン 5～11モル及びグルタミン 0.1～4モルの割合で含んで成る請求項 1 に記載のエネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。

【請求項 3】

プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、リジン、グルタミン及びクエン酸を含んで成ることを特徴とするグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。

【請求項 4】

各アミノ酸を、プロリン 4～30モル、アラニン 0.1～12モル、バリン 4～8モル、イソロイシン 3～9モル、リジン 5～11モル、グルタミン 0.1～4モル及びクエン酸 5～50モルの割合で含んで成る請求項 3 に記載のエネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。

【請求項 5】

グルタミン安定化糖を含む請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載のエネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。

【請求項 6】

更に C o Q10 及びビタミンミックス RD-V の少なくともいずれかを含む請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載のエネルギー付加型アミノ酸組成物。

【請求項 7】

複数の必須アミノ酸、グルタミン及びグルタミン安定化糖を含んで成るグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。

【書類名】 明細書**【発明の名称】** グルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液**【技術分野】****【0001】**

本発明は、エネルギー補充を行うとともに、運動機能向上（疲労回復）を意図するグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液に関する。

【背景技術】**【0002】**

本発明者らは従来からスズメバチの幼虫が分泌する唾液について研究し、その中に含まれるアミノ酸組成物の組成を明らかにするとともに、その用途について検討を重ねてきた。

その結果、前記唾液中に含まれる多数のアミノ酸組成物のうち、V A A Mと命名したアミノ酸組成物が運動機能亢進作用を示すことを見出した（特許第2518692号）。この運動機能亢進作用には、筋力持続、滋養強壮、栄養補給、疲労回復等が含まれ、前記V A A Mは水に溶解してスポーツドリンクとして市販されている。

このV A A M以外にも各種アミノ酸の組成物を水に溶解した多数のスポーツドリンクが知られている。スポーツドリンクの中にも機能面から種々のタイプが知られており、例えば運動により失われた栄養分を補充するサプリメント的なものと、前記V A A Mのように体内の脂肪を燃焼させることによりエネルギー生成を容易に行うタイプのものがある。

【0003】

このようなスポーツドリンク用組成物を構成するアミノ酸として各種必須アミノ酸が使用されている。しかしアミノ酸の一種であるグルタミンはスポーツドリンク（水溶性）の成分としては使用されていない。これはグルタミンが体内に比較的豊富に存在すること、及び溶液中に溶解すると非常に不安定になり、多くの場合グルタミン酸へ酸化的に分解されるからである。

グルタミンは、通常の状態ではそのほとんどが体内で合成され、食事等で摂取する必要は殆どない。しかし、いったん生体に、熱傷、外傷、手術などの侵襲などが加わると、グルタミンの消費量が急激に増大し、相対的グルタミン欠乏状態が引き起こされるとされている。このようにグルタミンは、蛋白質合成の原材料として、また免疫細胞などの細胞のエネルギー源として、さらには創傷や破壊された組織・細胞を修復するための種々の材料としてその利用が亢進すると考えられている。従って体内でのグルタミンの急激な減少に対してはグルタミンを溶液の形態で摂取することが望ましい。

しかし前述の通りグルタミンをスポーツドリンク等用のアミノ酸組成物の一種として使用しても、輸送時や保存時に分解してスポーツドリンクの有効成分とは成り得ないというのが生化学者間の常識になっている。従って前記V A A Mをはじめとする従来のスポーツドリンクの成分としてグルタミンは含有されていない。

例えば輸液の成分としてグルタミンを使用することは公知である（特許文献1）。しかしながらこの場合にもグルタミンの不安定性を考慮して、グルタミンを凍結乾燥品としたり使用時に溶解可能な固状の成分として提供している。

【特許文献1】 特開平11-302164号公報（請求項1）

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

このようにグルタミン自体はスポーツドリンク等の成分として望ましいと考えられているが、前述したグルタミンの溶液中での不安定性のため、スポーツドリンク等の成分としては使用されていない。

更に前述の輸液の成分としてグルタミンの使用でも凍結乾燥品としたり使用時に溶解させたりしても、薬局やコンビニエンスストアで、あるいは自動販売機で購入するのがスポーツドリンクの主流であり、溶液状態として比較的長く維持されるスポーツドリンクや輸液の成分とは成り得ないと考えられている。

【0005】

更に従来のスポーツドリンクは運動により失われた栄養分を補うことが主要な機能と考えられ、その補給を行うことで運動機能を維持している。しかしながら単に運動で失われた栄養分を補うだけでなく、身体が有する運動機能の機能向上が図れば、スポーツドリンクとしての機能に加えて、前記機能向上も可能なアミノ酸組成物を提供できることになる。

従って本発明は、従来からのエネルギー補充を行うスポーツドリンクの利点に加えて身体の運動機能向上をも可能にするアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、第1に、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、リジン及びグルタミンを含んで成ることを特徴とするグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液（以下第1発明という）、第2に、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、リジン、グルタミン及びクエン酸を含んで成ることを特徴とするグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液（以下第2発明という）、第3に、複数の必須アミノ酸、グルタミン及びグルタミン安定化糖を含んで成るグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液（以下第3発明という）である。

【0007】

以下本発明を詳細に説明する。

本発明では、従来のアミノ酸組成物やアミノ酸溶液に実質的に含まれてないグルタミンを添加することを特徴とする。

第1発明及び第2発明では、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン及びリジンを含む従来のアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液に、グルタミンを加える。このアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液はグルタミンを含有しない従来品よりも高い運動機能の向上作用を有している。この知見に基づき、更なる向上作用を得るために、クエン酸、リンゴ酸、フマル酸等の有機酸を添加してエネルギー負荷を行ったところ、クエン酸が最も高い負荷効果を有することが分かった。更にビタミンやC o Q10のような代謝促進剤を加えることによって運動機能向上作用がより高いアミノ酸組成物が得られる。なお各アミノ酸はL-アミノ酸であることが望ましい。

第1及び第2発明は、前述の通り不安定なグルタミンを含有するが、粉状の混合物の組成物の場合やこれらの混合物を溶解させて直ちに摂取する場合には、グルタミンの不安定性は問題にならない。

【0008】

グルタミンを含む組成物を溶解してアミノ酸溶液として保存する場合には、グルタミンの分解を防止するための手段が必要である。本発明者らは各種の検討を行い、前記組成物中に添加することにより、グルタミンを溶液中でも安定に維持できるグルタミン安定化糖を見出した。

このグルタミン安定化糖としては、トレハロースなどがある。

【0009】

運動を継続して行くと、運動による疲労の結果、血液中に乳酸が蓄積し、この乳酸濃度（乳酸値）が高い程疲労が激しいと、又逆に低いと疲労が回復していると認定できる。一方血液中のグルコース濃度（血糖値）が高いと、使用できるエネルギー量が大きく、運動機能が高く維持され、換言するとエネルギー補充が十分に行われていると認定できる。更に遊離脂肪酸値も高い程運動機能が高く維持されていると認定できる。

【0010】

前述の通り、本発明の第1発明のアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液は、必須成分としてプロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、リジン及びグルタミンの6種類のアミノ酸を含有し、第2発明のアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液は、この6種類のアミノ酸以外にクエン酸を必須成分として含有し、各アミノ酸はそれぞれ特定の組成割合で含有されるこ

とが特に望ましい。つまりプロリン4～30モル、アラニン0.1～12モル、バリン4～8モル、イソロイシン3～9モル、リジン5～11モル及びグルタミン0.1～4モルの割合であり、第2発明では更にクエン酸5～50モルの割合で追加される。この他に前記以外のアミノ酸、水溶性ビタミン類、酸類又は他の若干量の添加物を含んでも良い。

本発明の第3発明では第1発明及び第2発明と異なり、グルタミン以外のアミノ酸は限定されない。複数のアミノ酸にグルタミンとグルタミン安定化糖を加えたアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液は、グルタミンの有する運動機能向上作用が、対応するグルタミンを有しないアミノ酸組成物等よりも高くなる。

【0011】

第1～第3発明のアミノ酸組成物は、粉末状のまま摂取しても水に溶解し水溶液等として摂取しても良い。摂取方法も、経口投与、直腸投与、静脈注射、点滴等の一般的な投与経路を経て投与できる。

経口投与の場合には、組成物自体を投与する以外に、医薬上許される担体、賦形剤、希釈剤と共に混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤等として用いても良い。但し固体散剤や錠剤では吸収に時間を要することがあるため、組成物自体の経口投与が望ましい。この場合には、適切な添加材、例えば塩化ナトリウムのような塩類、pH調節剤、キレート剤と共に前述した溶液として投与しても良い。注射剤として使用する場合には、適切な緩衝剤や等張剤等を添加し、滅菌蒸留水に溶解したものを用いれば良い。

【0012】

摂取時期も特に制限されず、中枢疲労等が現れる前後の任意の時期に摂取でき、特に運動開始前に溶液の状態でドリンク剤（例えば清涼飲料、粉末飲料、滋養強壮又は栄養補給を目的とする医薬品としての飲料）として摂取することが好ましい。

本発明のアミノ酸組成物は低毒性であるため、その投与量は広範に設定でき、投与方法や使用目的に応じて、通常1回に0.5～5g、好ましくは1回に1～2g、1日に1～20g、好ましくは4～10gを投与する。溶液として投与又は摂取する場合には、0.5～10重量%程度の溶液として1回に10～1000ml、好ましくは1～4重量%として1回に100～400ml投与又は摂取する。

【発明の効果】

【0013】

第1発明及び第2発明のアミノ酸組成物と、運動時に最も高い血中遊離脂肪酸値を示すと認識されている従来のアミノ酸混合物V9を、遊離脂肪酸値、血糖値及び乳酸値に関して総合的に比較すると、前者の方が優れた特性を有し、運動機能が高く維持されていると認定できる。第3発明も従来のアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液にグルタミンを添加したもので、同様の効果が期待できる。

添加されるグルタミンは、不安定でスポーツドリンク等の成分とはなりえないという従来の認識に対し、前記グルタミンの不安定さが前記特性に悪影響を及ぼす場合には、トレハロースなどのグルタミン安定化糖を添加すれば良く、これにより容易に実用化が可能なアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液が提供できる。又溶液にする場合には溶解後なるべく早く飲むことが好ましい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

次に本発明に係わるエネルギー付加型アミノ酸組成物の実施例を説明するが、該実施例は本発明を限定するものではない。

なお実施例で使用した血中の血糖値、乳酸値及び遊離脂肪酸値の測定は次のようにして行った。

【0015】

1. 血中乳酸値

運動時の疲労物質である血中乳酸値は、採血した血液を6%PCAで除蛋白した上清を用いて次のようなラクテート・デヒドロゲナーゼ (Lactate Dehydrogenase) 法によって生成するNADHの280nmで吸収を測定して算出した。

ラクテート + NAD → (ラクテート・デヒドロゲナーゼ) → ピルベート + NADH

2. 血糖値 (グルコース量)

血中乳酸値と同様に PCA 処理した上清を用い、次のようなヘキソキナーゼ (Hexokinase) 法で生成する NADPH を OD280nm で測定し算出した。

D-グルコース + ATP → (ヘキソキナーゼ) → D-グルコース-6-P + ADP

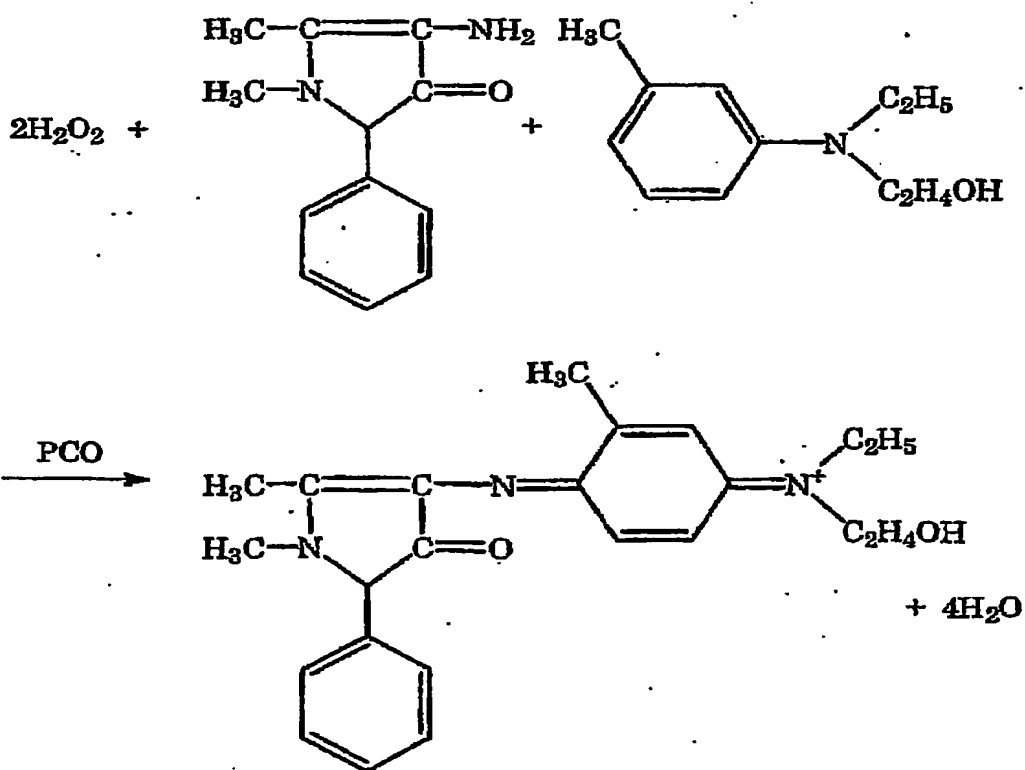
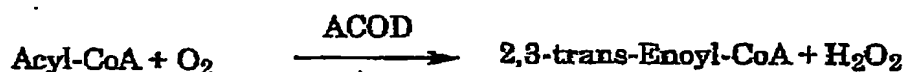
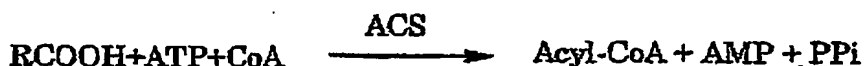
D-グルコース-6-P + NADP → (G6P-デヒドロゲナーゼ) → D-グルコネート-6-P + NADPH + H

3. 遊離脂肪酸値

採血後30分静置し、3000RPMで遠心分離し、その上清 (血清) を用い、下式のような酵素法で測定した。

【0016】

【化1】



【0017】

実施例1及び比較例1

運動実験

5～8週令のddy系雄マウス (SPF) を用いた。これらのマウスを16時間絶食させた後、37.5 μl/g-体重のアミノ酸栄養液 (表1のV10の組成、実施例1) を経口投与した。その後、前記マウスの尾に0.3gの重りを付け、35℃のリバープールで30分間負荷

遊泳を行った。遊泳後、採血し、血中の血糖値、乳酸量及び遊離脂肪酸量をそれぞれ測定した。

更に同じ5～8週令のd d y系雄マウス(S P F)を用い、表1のV9(比較例1)のアミノ酸栄養液を使用して同じ条件で血中の血糖値、乳酸量及び遊離脂肪酸量をそれぞれ測定した。

【0018】

実施例1及び比較例1における遊離脂肪酸量、血糖値及び乳酸値は順に、図1、図2及び図3のグラフに示す通りであった。

これまでに運動時に最も高い血中遊離脂肪酸値を示した比較例1のアミノ酸混合物V9と、このV9にグルタミンを添加した実施例1のV10を比較すると、図1のグラフから分かるように、V10がV9より高い値を示した。更に図2から血糖値も実施例1のV10の方が高く、逆に乳酸値は実施例1のV10の方が低かった。

これらの結果は、総合的に実施例1のV10の方が比較例1のV9よりも運動機能の向上作用が高いことを示している。

【0019】

実施例2

(1) 実施例1のV10、(2) このV10に3%クエン酸を加えたアミノ酸栄養液及び(3) 前記V10に3%クエン酸と0.1% C o Q10を加えたアミノ酸栄養液のそれぞれを使用し、実施例1と同じ条件でマウスの血中の遊離脂肪酸量、血糖値及び乳酸値をそれぞれ測定した。

それらの値は順に、図4、図5及び図6のグラフに示す通りであった。

それぞれのグラフから分かるように、V10に3%クエン酸を添加したアミノ酸栄養液では、遊離脂肪酸量が減少し、乳酸値が幾分上昇するものの、血糖値は上昇した。

更にV10に3%クエン酸と0.1% C o Q10を添加したアミノ酸栄養液では、遊離脂肪酸量はV10より減少し、V10+3%クエン酸と同等であったが、血糖値はV10単独及びV10+3%クエン酸よりもやや高く、乳酸値もV10単独及びV10+3%クエン酸よりも低くなった。

これらの結果から、V10にクエン酸やC o Q10を添加することにより、アミノ酸栄養液としての特性が調節できることが分かった。従ってスポーツドリンク等に要求される特性に応じて添加物を有無や量を決定することにより、所望の特性のスポーツドリンクが得られることが分かった。

【0020】

実施例3

(1) 実施例1のV10に3%クエン酸を加えたアミノ酸栄養液、(2) 前記V10に3%クエン酸と表2に示す組成を有する0.1% V M · R D - Vを加えたアミノ酸栄養液、(3) 前記V10に3%クエン酸と表3に示す組成を有する0.1% V M · R D 2001を加えたアミノ酸栄養液、及び(4) 前記V10に3%クエン酸と表4に示す組成を有する0.1% V M · アクア7を加えたアミノ酸栄養液のそれぞれを使用し、実施例1と同じ条件でマウスの血中の遊離脂肪酸量、血糖値及び乳酸値をそれぞれ測定した。

それらの値は順に、図7、図8及び図9のグラフに示す通りであった。

それぞれのグラフから分かるように、ビタミン混合物としてはR D - VがR D 2001やアクア7と比べ、遊離脂肪酸量、血中乳酸値及び血糖値などの運動に伴う悪化を抑制できることが明らかになった。

【0021】

【表 1】

アミノ酸	実施例 1 (V10)	比較例 1 (V9)
プロリン	37.5 モル%	41.2 モル%
アラニン	12.0 モル%	13.2 モル%
バリン	11.5 モル%	12.6 モル%
イソロイシン	8.9 モル%	9.8 モル%
リジン	21.1 モル%	23.2 モル%
グルタミン	9.0 モル%	—

【0022】

【表 2】

RD-V	
ビタミンA	16,650 IU/g
ビタミンD ₁	1,000 IU/g
抽出コトフェロール	50.0mg/g
ジペンゾイルチアミン塩酸塩 (チアミン塩酸塩として)	50.0mg/g (7.5mg/g)
ピリドキシン塩酸塩	12.2mg/g
シアノコバラミン	10.0μg/g
ニコチン酸アミド	95.0mg/g
パントテン酸カルシウム	38.2mg/g
葉酸	1.0mg/g
L-アスコルピン酸	300.0mg/g

【0023】

【表 3】

アクア7	
ジペンゾイルチアミン塩酸塩 (チアミン塩酸塩として)	12.9mg/g (7.5mg/g)
リボフラビンリン酸エステルナトリウム (リボフラビンとして)	10.8mg/g (8.5mg/g)
ピリドキシン塩酸塩	11.0mg/g
シアノコバラミン	30.0μg/g
ニコチン酸アミド	65.0mg/g
パントテン酸カルシウム (パントテン酸として)	38.5mg/g (35.2mg/g)
L-アスコルピン酸	300.0mg/g

【0024】

【表 4】

RD-2001	
ビタミンA	2,000IU/300mg
ビタミンD	100IU/300mg
ビタミンE	10mg α -TE/300mg
ビタミンB1	1.1mg/300mg
ビタミンB2	1.2mg/300mg
ナイアシン	17mg/300mg
ビタミンB6	1.6mg/300mg
葉酸	200 μ g/300mg
ビタミンB12	2.4 μ g/300mg
パントテン酸	5mg/300mg
L-アスコルビン酸	100mg/300mg

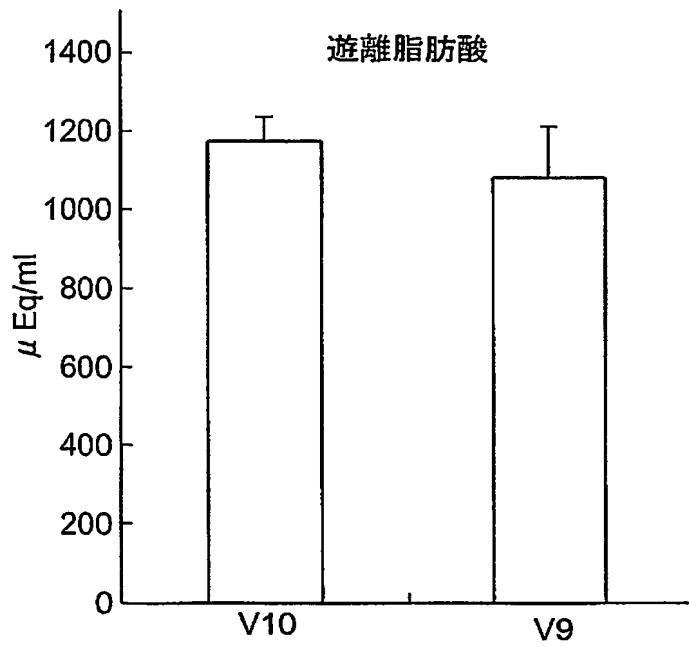
【図面の簡単な説明】

【0025】

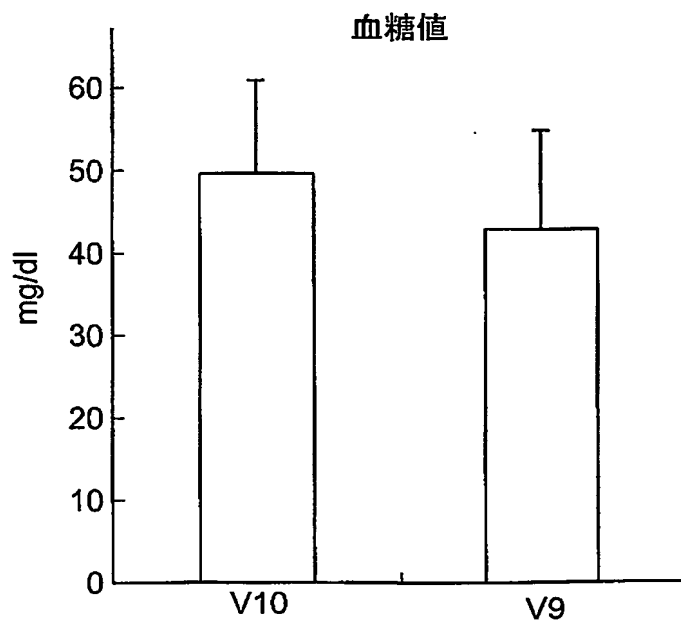
- 【図1】 実施例1及び比較例1における血中の遊離脂肪酸量を示すグラフ。
- 【図2】 実施例1及び比較例1における血中の血糖値を示すグラフ。
- 【図3】 実施例1及び比較例1における血中の乳酸値を示すグラフ。
- 【図4】 実施例2における血中の遊離脂肪酸量を示すグラフ。
- 【図5】 実施例2における血中の血糖値を示すグラフ。
- 【図6】 実施例2における血中の乳酸値を示すグラフ。
- 【図7】 実施例3における血中の遊離脂肪酸量を示すグラフ。
- 【図8】 実施例3における血中の乳酸値を示すグラフ。
- 【図9】 実施例3における血中の血糖値を示すグラフ。

【書類名】 図面

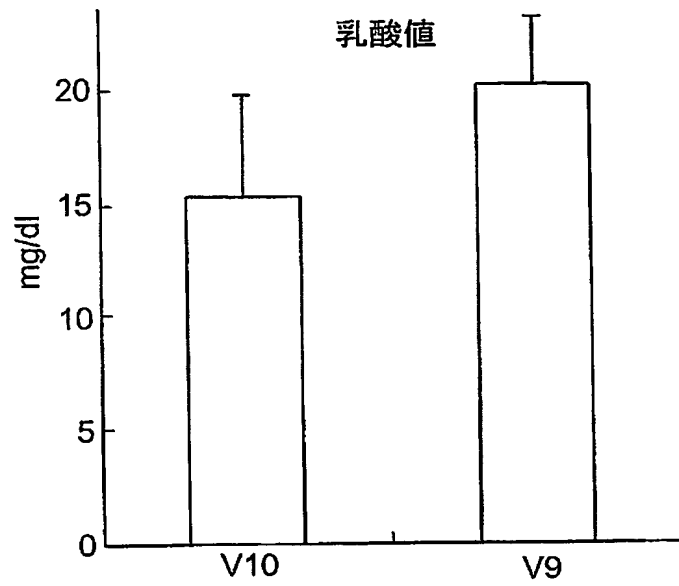
【図 1】



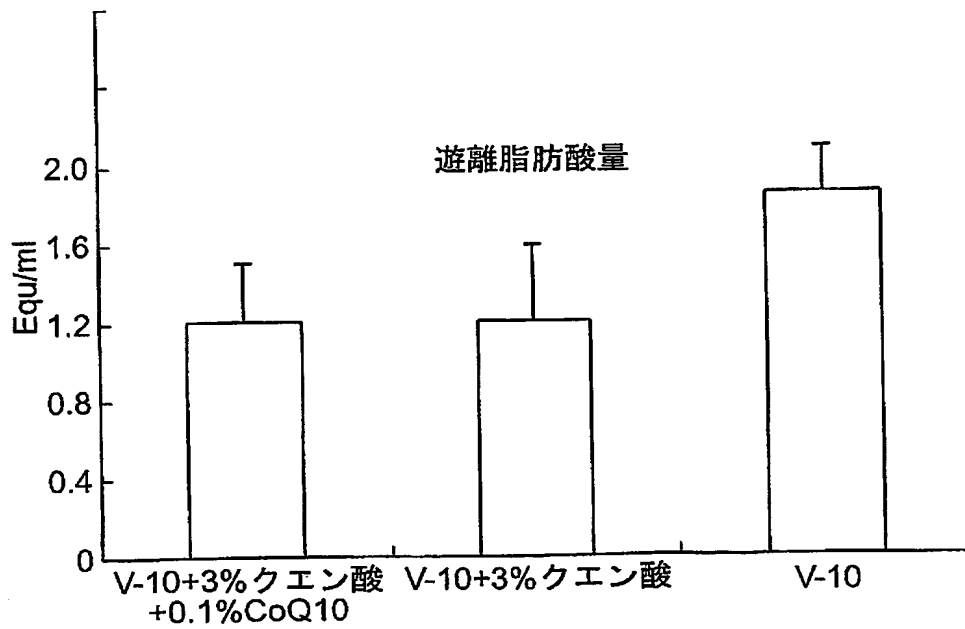
【図 2】



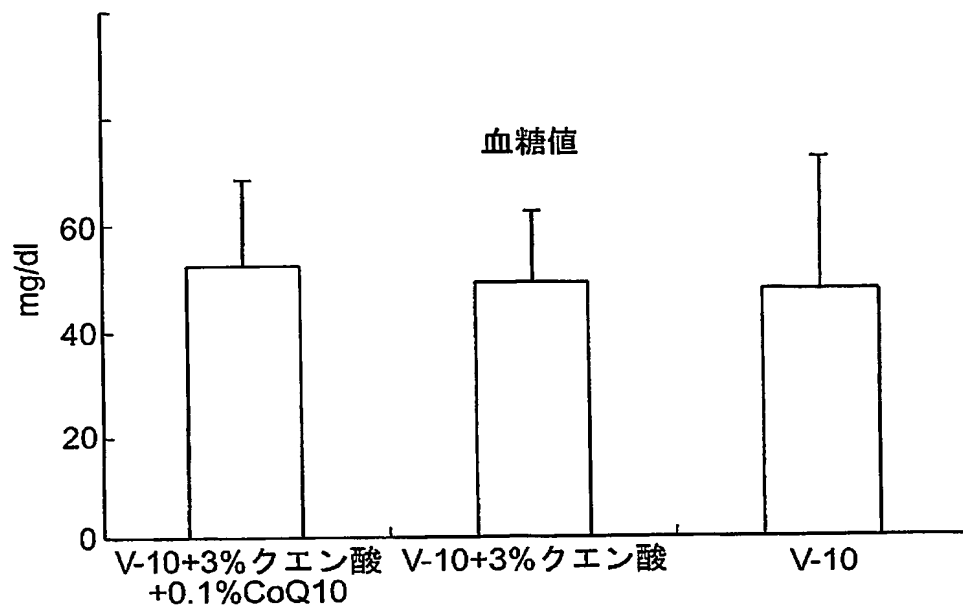
【図 3】



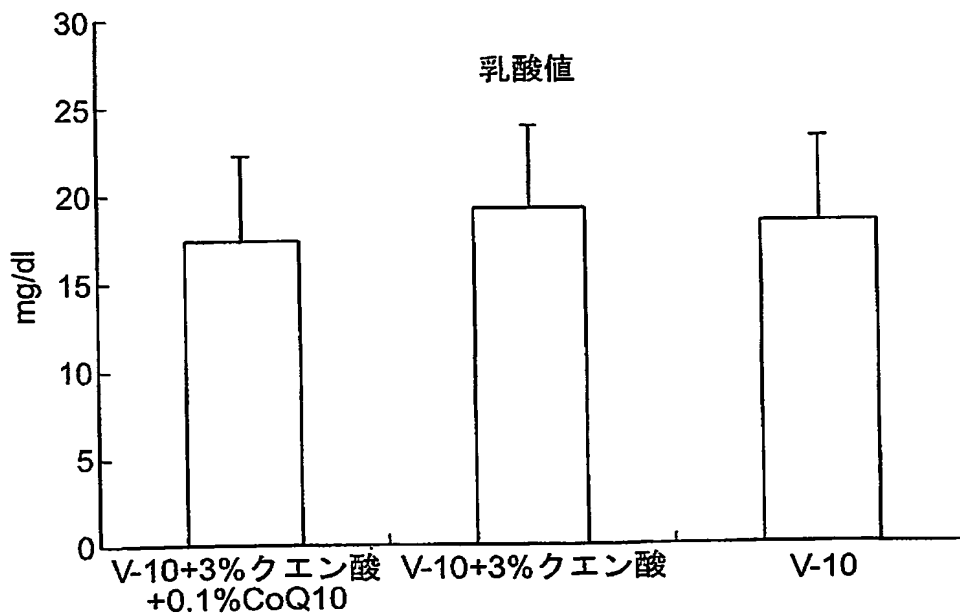
【図 4】



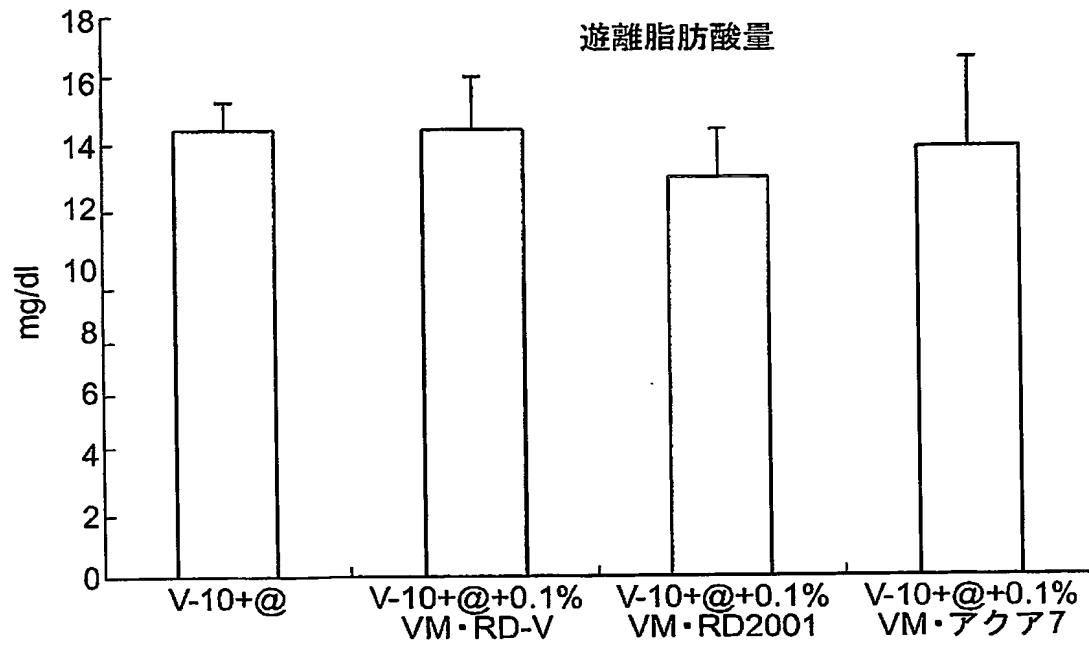
【図 5】



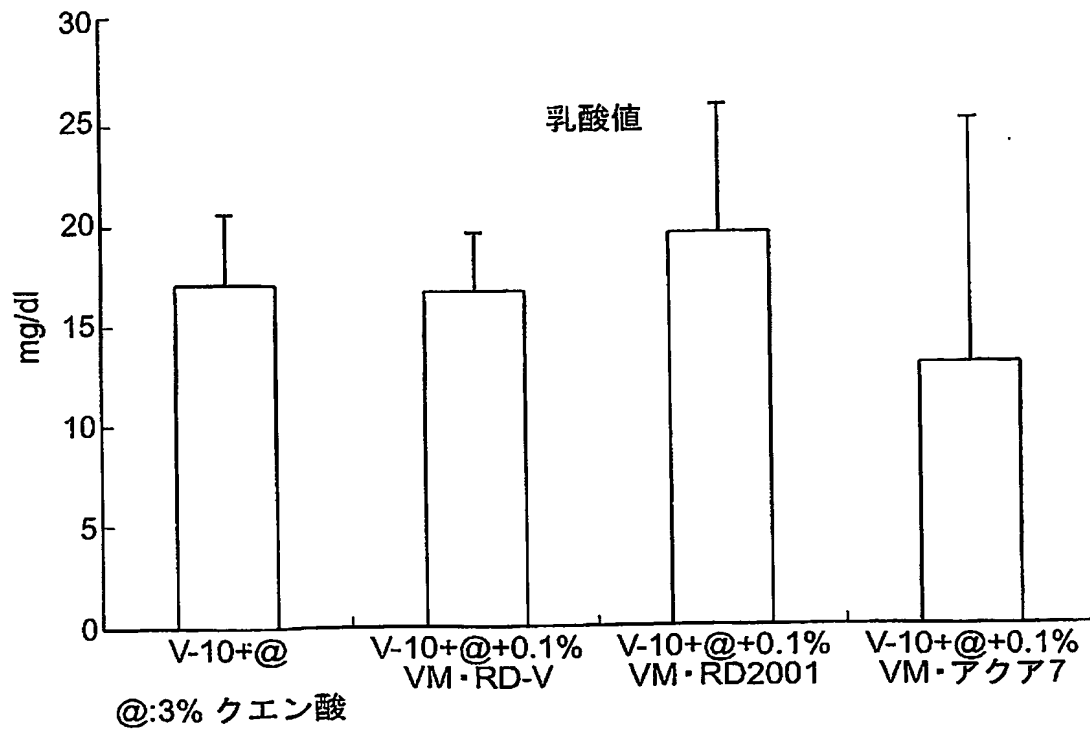
【図 6】



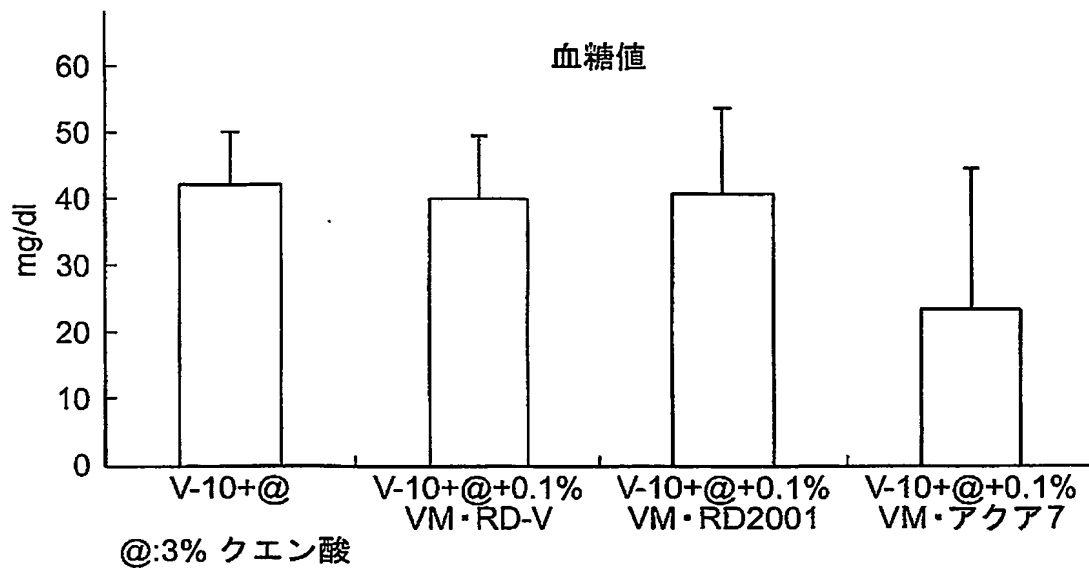
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 より効率的にエネルギー補充を行うとともに、運動機能向上を図ることができ、実質的に副作用のないアミノ酸組成物を提供する。

【解決手段】 プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、リジン及びグルタミンを含んで成ることを特徴とするグルタミン含有エネルギー付加型アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。これらのアミノ酸組成物は、グルタミンを含有しない従来のアミノ酸組成物よりも前述のエネルギー補充及び運動機能に関して優れている。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 4 1 7 4 6 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 3 5 9 8 2 1]

1. 変更年月日	2 0 0 3 年 1 0 月 1 日
[変更理由]	新規登録
住 所	埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
氏 名	独立行政法人理化学研究所

特願 2 0 0 3 - 4 1 7 4 6 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 4 6 1 6 3 0]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 2 月 1 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

タイ国 1 0 1 1 0 バンコク ワッタナ ノースプラカノン
エカマエロード ソイエカマエ 4 - 7 0

氏 名

エフアイシー・パンヤ・マネージメント・カンパニー・リミテ
ッド

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018784

International filing date: 16 December 2004 (16.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-417463
Filing date: 16 December 2003 (16.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.